

Physiopathologie et étiopathogénie de l'infarctus du myocarde

H. Benamer, S. Boudjelal, K. Chachoua, H. Akoudad

L'infarctus du myocarde est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans les pays développés et ce malgré l'amélioration enregistrée ces dernières années dans la prise en charge thérapeutique de cette urgence coronaire. Il correspond à une nécrose myocytaire secondaire à une occlusion d'une artère coronaire. La principale étiologie est représentée par la rupture ou l'érosion d'une plaque d'athérome vulnérable compliquée d'un thrombus occlusif. Cette plaque est volontiers riche en lipides avec une mince chape fibreuse. L'ampleur de l'événement thrombotique dépend de facteurs locaux et systémiques. La connaissance des caractéristiques des plaques à risque constitue l'une des avancées importantes dans la compréhension de la physiopathologie des syndromes coronaires aigus.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Infarctus ; Épidémiologie de l'infarctus ; Plaque vulnérable ; Thrombose ; Anatomopathologie de l'infarctus

Plan

■ Introduction	1
■ Nouvelle définition universelle de l'infarctus du myocarde	1
Critères de définition de l'infarctus du myocarde dans les types 1, 2 et 3	2
Critères de définition de l'infarctus du myocarde dans le type 4a	2
Critères de définition de l'infarctus du myocarde dans le type 4b	2
Critères de définition de l'infarctus du myocarde dans le type 5	2
■ Épidémiologie	2
Fréquence	2
Influence de l'âge	2
Influence du sexe	2
Variabilité géographique	2
Évolution des dernières années	2
Circonstances de survenue	2
■ Étiologies	4
Athérosclérose coronaire	4
Autres causes	4
■ Étiopathogénie	4
Rupture de la plaque d'athérome	5
Réponse thrombotique à la rupture de la plaque	6
■ Pathologie	10
Ischémie	10
Reperfusion	10
Nécrose	10
Phénomène de « no-reflow »	10
Hibernation myocardique	11
Évolution de l'infarctus	11
Complications et évolution	11

■ Introduction

L'infarctus du myocarde (IDM) est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans les pays développés et ce malgré l'amélioration enregistrée ces dernières années dans la prise en

charge thérapeutique de cette urgence coronaire. Le développement des unités de soins intensifs coronaires dans les années 1960, les thrombolytiques dans les années 1980, l'essor de l'angioplastie dans les années 1990 et le développement de l'appui pharmacologique perprocédure de ces dernières années sont autant de dates marquantes dans la prise en charge de l'IDM.

Le terme d'infarctus du myocarde regroupe l'ensemble des situations au cours desquelles il existe une nécrose myocytaire secondaire à une ischémie prolongée. La traduction biologique de cette nécrose est l'élévation des enzymes cardiaques, en particulier les troponines (I ou T), qui a permis une redéfinition de l'infarctus.

■ Nouvelle définition universelle de l'infarctus du myocarde ^[1]

L'IDM est une nécrose cellulaire secondaire à une ischémie myocardique prolongée. Le développement de marqueurs sériques plus sensibles et plus spécifiques et l'avènement de nouvelles techniques d'imagerie ont conduit à l'élaboration d'une nouvelle définition universelle de l'IDM.

Le même consensus propose une classification en cinq types de l'IDM :

- type 1 : IDM spontané en rapport avec une ischémie liée à une lésion coronaire telles une érosion ou une rupture de plaque, une dissection ou une fissure ;
- type 2 : IDM secondaire à une ischémie liée à un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène (spasme coronaire, anémie, hypotension par exemple) ;
- type 3 : mort subite cardiaque avec des signes cliniques et électriques d'ischémie ou la constatation d'un thrombus à la coronarographie ou à l'autopsie, mais survenant avant que les dosages enzymatiques ne soient réalisés ;
- type 4 : 4a, IDM postangioplastie ; 4b, IDM en rapport avec une thrombose de stent ;
- type 5 : IDM postpontage aortocoronaire.

Critères de définition de l'infarctus du myocarde dans les types 1, 2 et 3

Ils se font sur la détection d'une modification du taux d'enzymes cardiaques (de préférence la troponine) avec au moins une des valeurs supérieure à la normale associée à une ischémie myocardique se traduisant par au moins l'un des critères suivants :

- signes cliniques d'ischémie ;
- signes électrocardiographiques (ECG) d'ischémie (modification du segment ST, de l'onde T, ou bloc de branche gauche récent) ;
- apparition d'ondes Q pathologiques sur l'ECG ;
- troubles de la cinétique segmentaire récents sur l'imagerie.

Critères de définition de l'infarctus du myocarde dans le type 4a

L'IDM postangioplastie est défini par une élévation de la troponine supérieure à trois fois la normale après une procédure d'angioplastie.

Critères de définition de l'infarctus du myocarde dans le type 4b

En plus des critères d'IDM spontané (type 1), la thrombose de stent doit être constatée à la coronarographie ou à l'autopsie.

Critères de définition de l'infarctus du myocarde dans le type 5

Il s'agit de l'élévation de la troponine supérieure à cinq fois la normale après un pontage aortocoronaire associée à au moins l'un des critères suivants :

- apparition d'ondes Q ou d'un bloc de branche gauche sur l'ECG ;
- occlusion du pontage ou d'une artère coronaire documentée par une coronarographie ;
- troubles de la cinétique segmentaire récents sur l'imagerie.

■ Épidémiologie

Fréquence

En France, la pathologie coronarienne était responsable de 9,4 % des décès (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease : MONICA). L'incidence des cardiopathies ischémiques est de 5,1 ‰ dont 1,5 ‰ pour l'infarctus [2]. Pendant la période de 1985-1987, le Service de statistiques des études et des systèmes d'information (SESI) du ministère de la Santé et des Affaires sociales évalue à 226 000 le nombre annuel d'hospitalisations pour cardiopathie ischémique, angor et infarctus compris. Le nombre annuel d'hospitalisations pour infarctus est diversement apprécié : 60 000 à 65 000 hospitalisations selon l'Enquête nationale sur l'infarctus du myocarde (ENIM) en 1984 et l'Enquête nationale sur l'insuffisance coronaire aiguë (ENICA) en 1987 [2] ; 110 000 à 120 000 cas dans le registre MONICA qui prend en compte les victimes d'infarctus, qu'elles soient ou non hospitalisées et, en particulier, celles qui décèdent subitement avant d'arriver à l'hôpital. En effet, cette population est loin d'être négligeable : estimée entre 25 % et 50 % à la fin des années 1960 [3], elle est probablement moindre aujourd'hui, du fait d'une prise en charge plus rapide des premières manifestations de l'insuffisance coronaire aiguë.

Au cours des dix dernières années, la fréquence des décès a diminué de 12,8 % (12 % chez l'homme et 16,4 % chez la femme).

Influence de l'âge

L'incidence de l'IDM augmente avec le vieillissement de la population. Le nombre d'infarctus par an et pour 1 000 habitants est, chez l'homme, de 0,2 entre 25 et 34 ans, 1,3 entre 35 et 44 ans, 3,5 entre 45 et 54 ans, 7,5 entre 55 et 64 ans, 10,3 après 65 ans [2]. Chez la femme, il est de 0,1 entre 25 et 34 ans, 0,2 entre 35 et 44 ans, 0,6 entre 45 et 54 ans, 2 entre 55 et 64 ans, 8,1 après 65 ans [2]. La moyenne d'âge et la proportion d'octogénaires hospitalisés pour infarctus augmentent régulièrement, ce qui pose d'importants problèmes de santé publique [4].

Influence du sexe

L'infarctus intéresse la population masculine dans deux tiers des cas.

Chez les femmes, 60 % des cas surviennent après l'âge de 74 ans [2].

L'âge moyen de survenue de l'infarctus est de 10 ans plus élevé chez la femme : 73 ans en moyenne contre 63 ans chez l'homme [5]. Alors que la proportion de femmes parmi les infarctus hospitalisés n'est que de 23 % avant 55 ans, elle augmente avec l'âge pour dépasser 60 % après 75 ans [6].

Variabilité géographique

L'incidence de la maladie coronaire ainsi que celle de l'IDM varient selon les régions. L'incidence de l'infarctus est plus importante dans le registre du Bas-Rhin que dans celui de Lille, qui est elle-même supérieure à celle du registre de la Haute-Garonne. Au plan international, il existe aussi une hétérogénéité d'incidence et de mortalité de l'infarctus. La mortalité cardiaque d'origine ischémique est supérieure en France par rapport au Japon avec respectivement 95 décès contre 43 pour 1 000 habitants masculins, mais la France est en bonne position par rapport aux autres pays industrialisés : mortalité de 207 ‰ aux États-Unis, de 181 ‰ au Canada, de 112 ‰ en Espagne, de 131 ‰ en Italie, de 239 ‰ en Allemagne, de 283 ‰ en Russie, de 318 ‰ en Angleterre et de 351 ‰ en Suède. De plus, la mortalité par cardiopathie ischémique enregistre une réduction importante (de -20 % à -40 %) au Japon, au Canada ainsi qu'aux États-Unis et une certaine stabilité ou une modeste régression (de -20 à +5 %) en France, en Suède, en Italie ainsi qu'en Angleterre. En revanche, la mortalité par cardiopathie ischémique augmente de 10 % dans les pays de l'Est [2].

Évolution des dernières années

En France, l'incidence de l'infarctus au cours des dernières années est en baisse, dans les deux sexes, avec une importante disparité interrégionale.

Au niveau national, dans le registre français French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation-Myocardial Infarction (FAST-MI), du point de vue de la mortalité hospitalière (au 5^e jour d'hospitalisation), on constate une diminution vraiment importante en 10 ans : de 8,3 % en 1995, à 6,6 % en 2000 et 4,3 % en 2005. Pour les patients thrombolysés uniquement, elle passe de 5,8 % en 1995, à 5,5 % 2000 et 2,6 % en 2005. Le gain de survie est associé à l'augmentation de la thrombolyse préhospitalière entre 2000 et 2005, alors qu'il n'y a pratiquement pas de changement entre 1995 et 2000.

Circonstances de survenue

Variations dans le temps de la fréquence de l'infarctus du myocarde

Variations circadiennes

La présence d'une variation circadienne dans la survenue d'un IDM a été initialement rapportée par Muller et al. [7].

Circonstances déclenchantes

Bien que l'infarctus survienne le plus souvent au repos, quelques heures après le lever, certaines situations comportant un effort particulier ou un stress important peuvent favoriser son déclenchement.

Activité physique

La première description d'un infarctus survenu à la suite d'un effort important, le marathon d'Athènes, remonte à 1910. Une analyse détaillée des résultats de l'étude MILIS permet d'identifier dans près de la moitié des cas une circonstance déclenchante comme un stress émotionnel (19 %), une activité physique modérée (14 %) ou encore une activité physique intense (9 %) [17]. La proportion de patients ayant fait un effort important au moment du début des symptômes de l'infarctus est de 4,4 % avec un risque relatif de 2,1 (intervalle de confiance 95 % : 1,1-3,6) dans l'étude de Mittleman et al. [18] et de 7,1 % avec un risque relatif de 5,9 (intervalle de confiance 95 % : 4,6-7,7) dans l'étude de Willich et al. [19]. Ce risque est fonction de l'entraînement physique : il est de 107 (intervalle de confiance 95 % : 67-171) chez les sujets non entraînés, faisant moins d'un effort physique important par semaine, et seulement de 2,4 (intervalle de confiance 95 % : 1,5-3,7) chez les sujets entraînés [18].

D'autre part, dans la série de Giri et al., 10 % des IDM traités par angioplastie primaire surviennent au cours ou dans l'heure suivant l'effort [20]. La population qui présente un IDM d'effort est volontiers de sexe masculin, obèse, sédentaire, tabagique ou présentant une dyslipidémie, et ce en comparant par rapport au groupe de patients présentant un IDM sans relation avec l'effort [21]. Le rôle néfaste du tabac est noté par plusieurs auteurs, en particulier en période de récupération. L'effort en question est souvent décrit comme étant inhabituel du fait de son intensité ou des conditions météorologiques défavorables.

L'analyse angiographique du réseau coronaire de ces patients révèle souvent une atteinte monotonculaire touchant un vaisseau de gros calibre, souvent l'interventriculaire antérieure avec fréquemment un large thrombus [21]. Sur le plan physiopathologique, le mécanisme par lequel l'effort peut déclencher l'IDM n'est pas univoque (en dehors des traumatismes thoraciques). Il est cependant clair que l'exercice physique, par le biais de l'élévation de la pression artérielle et de la tachycardie, augmente de façon aiguë le stress pariétal coronaire qui peut jouer un rôle dans la fissuration et la rupture de la plaque d'athérome. D'autre part, l'effort qui entraîne une vasodilatation des artères coronaires saines devient vasoconstricteur sur des segments athérosclérotiques (dysfonction endothéliale) de la coronaire qui est ainsi le siège de spasme. Celui-ci serait particulièrement fréquent lors de la période de récupération au cours de laquelle il existe une stimulation vagale importante et une hyperventilation qui favorise le spasme posteffort qui peut être aggravé par le tabac [22]. L'exercice physique régulier augmente la fibrinolyse et le taux de l'activateur tissulaire du plasminogène. Ces modifications n'existent pas chez le sujet sédentaire chez qui l'exercice induit en plus une activation plaquettaire avec libération excessive de thromboxane A₂ [23].

Activité sexuelle

De nombreuses anecdotes circulent sur la survenue d'un IDM à l'occasion d'un acte sexuel et cette circonstance déclenchante, attribuée à une stimulation adrénergique, est confirmée dans la littérature médicale, notamment par l'étude américaine Onset [24].

Stress émotionnel

On retrouve un stress émotionnel récent dans 4 % à 18 % des infarctus, constat expliqué par une stimulation du système sympathique [25]. Dans l'étude américaine Onset, 14 % des infarctus surviennent dans les 2 heures qui suivent un épisode de colère, avec un risque relatif de 2,0 (intervalle de confiance 95 % : 1,7-3,2) [25]. De même, le pic de fréquence de l'infarctus

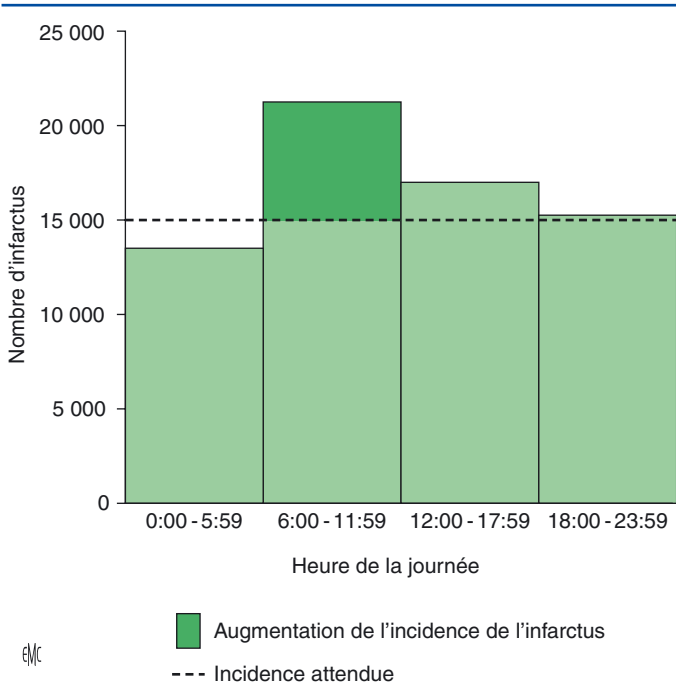


Figure 1. Variation nycthémerale de l'incidence de l'infarctus [11].

Depuis, de nombreux travaux ont démontré l'existence d'une augmentation matinale et d'une diminution nocturne de la fréquence de l'infarctus [8]. En effet, l'étude Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size (MILIS) a démontré, à partir d'une analyse enzymatique permettant d'évaluer le début de la nécrose, l'existence d'un pic de fréquence entre 9 et 10 heures du matin et un minimum entre 23 heures et minuit [7]. Ces données ont été confirmées par l'étude ISAM qui, sur 1 741 infarctus, a retrouvé une fréquence de survenue quatre fois supérieure entre 8 et 9 heures qu'entre 0 et 1 heure [9]. Dans une méta-analyse réalisée par Cohen et al., un infarctus sur 11 et une mort subite sur 15 sont attribués au surrisque matinal [10] (Fig. 1). Il est aujourd'hui admis que l'incidence la plus élevée de l'infarctus est observée dans les 3 à 4 heures qui suivent le lever [11].

Les explications de cette prédominance matinale sont variées. Certaines privilégient l'explication mécanique : l'augmentation de la pression artérielle au réveil pourrait entraîner une rupture de la plaque athéromateuse, tandis que l'augmentation matinale du tonus vasculaire majorerait la réduction du calibre coronaire liée aux sténoses athéromateuses préexistantes. En fait, c'est probablement l'association de ces deux phénomènes qui entraîne la rupture de la plaque athéromateuse. D'autres paramètres, notamment biologiques, influencent très probablement cette variation nycthémerale : l'augmentation matinale de l'agrégabilité et de l'adhésion plaquettaire, ainsi que l'augmentation de la viscosité sanguine et la diminution de la fibrinolyse physiologique par augmentation du *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1) pourraient favoriser la constitution d'un thrombus [12].

Variations hebdomadaires et saisonnières

Dans une étude allemande, la fréquence de l'infarctus dans la population active présente un pic qui survient le lundi et dépasse de 33 % sa fréquence dans la population inactive [13]. On constate également une augmentation de la fréquence de l'infarctus pendant les mois d'hiver, de janvier à mars [14]. Cette prédominance saisonnière a été confirmée par Spencer et al. qui ont analysé 259 891 patients du registre National Registry of Myocardial Infarction (NRM-2) [15]. L'élévation des facteurs de la coagulation avec une tendance à la thrombose pourrait expliquer la tendance à la surmortalité liée à l'IDM en hiver [16].

observé le lundi dans la population active est expliqué par le stress de la reprise du travail après un week-end de repos ^[26].

■ Étiologies

Athérosclérose coronaire

C'est, de loin, la principale étiologie (95 %) de l'IDM. La plaque d'athérome se comporte comme le substrat sur lequel vont se greffer la rupture de la plaque et l'activation de la coagulation qui conduisent à l'occlusion coronaire et à la nécrose myocardique. Tous les facteurs de risques cardiovasculaires sont donc indirectement impliqués dans l'étiopathogénie de l'infarctus. Ils sont abordés dans ce chapitre, l'analyse des conséquences de l'occlusion coronaire sur le myocarde étant traitée dans un autre.

Autres causes

Elles sont rares et sont très succinctement passées en revue (Tableau 1).

Tableau 1.
Étiologies de l'infarctus du myocarde en dehors de l'athérosclérose coronaire.

Coronaropathie non athéroscléreuse
- Artérites : syphilis, maladie de Takayasu, maladie de Kawasaki, périartérite noueuse, lupus, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante
- Spasme coronaire
- Atteinte coronaire lors d'une dissection aortique
- Épaississement pariétal des coronaires : mucopolysaccharidoses, amylose, maladie de Fabry, fibrose coronaire liée à la radiothérapie
Embolies coronaires
- Endocardite infectieuse
- Endocardite marastique thrombosante
- Prolapsus de la valve mitrale
- Thrombose de l'oreillette gauche ou du ventricule gauche
- Prothèse valvulaire
- Myxome de l'oreillette gauche
- Iatrogènes : chirurgie cardiaque, cathétérisme coronaire
Anomalies congénitales des artères coronaires
- Anomalie de naissance aortique des coronaires
- Naissance anormale d'une coronaire à partir de l'artère pulmonaire
- Fistule coronaire
- Anévrisme coronaire
Déséquilibre majeur de la balance apport/consommation myocardique en O₂
- Pathologie valvulaire aortique : sténose aortique, insuffisance aortique
- Hyperthyroïdie
- Hypotension prolongée
- Intoxication au CO
Causes hématologiques
- Thrombocytose
- Polyglobulie
- États d'hypercoagulabilité
- Coagulation intravasculaire disséminée
Divers
- Contusions myocardiques
- Complications du cathétérisme coronaire
- Drogue : cocaïne

Embolies coronaires

Ces embolies sont le plus souvent fibrinocruoriques et à point de départ dans le cœur gauche. Plus rarement, il s'agit d'embolies paradoxales. Certains embolies correspondent à des morceaux de végétations dans le cadre d'une endocardite, le plus souvent aortique, ou à des fragments de myxome de l'oreillette gauche. De façon tout aussi anecdotique, on a signalé l'existence d'embolies calcaires dont le point de départ est un rétrécissement aortique calcifié. Une embolie gazeuse est également possible au cours de la chirurgie cardiaque.

Traumatismes thoraciques

Les traumatismes thoraciques ou les importantes décélérations peuvent entraîner des infarctus qui sont en rapport avec une dissection d'un tronc coronaire épicaudique. En règle générale, le diagnostic est retardé car l'infarctus passe inaperçu au sein des manifestations bruyantes d'un polytraumatisme avec atteinte polyviscérale. Enfin, il convient de souligner qu'il est difficile de faire la différence entre un vrai IDM par occlusion coronaire et une simple contusion myocardique traumatique.

Pathologie coronaire non athéromateuse

Certaines pathologies de la paroi artérielle coronaire comme les artérites inflammatoires (immunitaires ou infectieuses), les dysplasies fibromusculaires, les collagénoses, les séquelles radiques peuvent être responsables d'un IDM.

Infarctus à coronaires angiographiquement saines

Parfois, alors que l'infarctus est diagnostiqué par la clinique, les anomalies ECG, l'élévation enzymatique, l'akinésie segmentaire à la ventriculographie avec amincissement pariétal à l'échocardiographie, la coronarographie ne retrouve pas de lésion coronaire sur les troncs épicaudiques. Cette éventualité n'est pas exceptionnelle et correspond à 2 % ou 7 % des cas ^[27]. Plusieurs explications sont possibles. Les plus fréquemment avancées sont le spasme coronaire sévère et prolongé ainsi qu'une myocardite qui peut mimer de façon extrêmement trompeuse l'infarctus. Les autres explications sont la thrombose reperméabilisée, lorsque la coronarographie est réalisée à distance, et la non-visualisation d'une petite branche occluse sans reprise ni moignon.

Une place particulière doit être réservée au spasme coronaire qui peut soit déclencher la rupture de la plaque athéromateuse, soit aggraver la réduction de calibre coronaire sur une plaque athéromateuse rompue et partiellement thrombosée, ou bien encore constituer la cause primaire de l'infarctus. Cette dernière éventualité est aujourd'hui bien documentée dans la littérature ^[28]. Ces infarctus sans lésion coronaire angiographiquement visible surviennent le plus souvent dans des situations particulières : l'anesthésie, la grossesse ou la consommation de drogue. Par ailleurs, il peut arriver qu'un infarctus banalement lié à une thrombose occlusive sur une rupture de plaque s'accompagne d'une ischémie dans un territoire alterne, secondaire à un spasme survenant sur une autre coronaire que celle initialement responsable de l'infarctus. Cela pourrait être lié à l'importante stimulation du système adrénergique que l'on retrouve en phase aiguë d'infarctus et qui constitue un des principaux éléments favorisant la survenue d'un spasme coronaire.

■ Étiopathogénie

L'IDM est un syndrome coronarien aigu lié à l'occlusion d'un vaisseau coronaire responsable d'une ischémie myocardique sévère puis d'une nécrose. La rupture d'une plaque d'athérome suivie de la formation d'un thrombus occlusif est le principal phénomène physiopathologique. Celui-ci est associé à une vasoconstriction distale et à un phénomène de microembolisation qui aggravent l'ischémie d'aval (Fig. 2) ^[29].

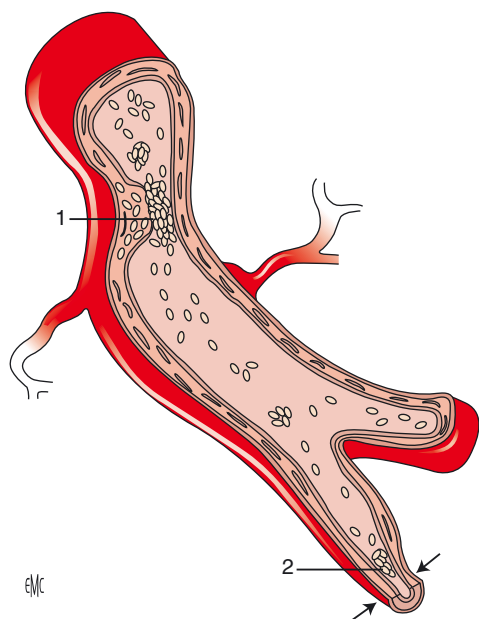


Figure 2. Physiopathologie de l'infarctus du myocarde. La rupture de la plaque d'athérome aboutit à la formation d'un thrombus occlusif. Des embolies se détachent du thrombus initial et migrent vers la circulation d'aval qui est également le siège d'une vasoconstriction (flèches). L'ensemble de ces phénomènes aboutit à la réduction du flux coronaire et à l'aggravation de l'ischémie myocardique. 1. Thrombus ; 2. embolie distale.

Rupture de la plaque d'athérome

Différentes études ont permis d'établir une classification évolutive de la plaque athéromateuse allant de la strie lipidique à la plaque compliquée [30]. Les classes I à III se différencient par des proportions variables de lipides, de cellules inflammatoires et musculaires lisses.

Les lésions de type IV sont plus évoluées et contiennent une proportion importante de lipides extracellulaires. Dans le type V, il existe au sein de la plaque athéromateuse une très importante accumulation de lipides extracellulaires qui est séparée de la lumière vasculaire par une fine chape fibreuse. L'étape suivante, caractéristique du type VI, est la rupture de la chape fibreuse, exposant à la lumière vasculaire le matériel lipidique thrombogène et provoquant la constitution d'un thrombus intramural et intraluminal [30].

Définition d'une plaque vulnérable

Il existe trois facteurs déterminant la vulnérabilité de la plaque d'athérome et par conséquent sa tendance à la rupture et à la thrombose.

Taille et consistance du noyau lipidique

Davies et al. ont démontré l'existence d'une relation entre la taille du noyau lipidique et la tendance à la rupture de la plaque [31]. Quand le noyau occupe 40 % de la surface de la plaque, celle-ci est considérée comme une plaque vulnérable. La consistance du noyau lipidique, qui semble jouer également un rôle dans la stabilité de la plaque, dépend de la température et de la composition en lipides [32].

Épaisseur et structure de la chape fibreuse

L'amincissement de la chape fibreuse (< 65 µm) et sa faible teneur en collagène sont des facteurs de vulnérabilité de la plaque [33]. D'autre part, la chape fibreuse recouvrant une plaque excentrée est plus fine et richement cellulaire au niveau de la zone d'épaulement où elle a tendance à se rompre.

Enfin, il est actuellement admis que pour une même structure, la chape fibreuse recouvrant une plaque modérément sténosante a plus tendance à se rompre par rapport à celle recouvrant une sténose plus serrée en raison des forces de tension qui sont moindres dans ce dernier cas (loi de Laplace).

Inflammation

Les plaques rompues sont caractérisées par une richesse en cellules inflammatoires, en particulier des macrophages activés. En effet, dans les lésions responsables de syndromes coronaires aigus, les macrophages occupent 14 % de la surface des plaques par rapport à 3 % dans les lésions responsables d'un angor stable. D'autre part, les plaques rompues présentent une néovascularisation adventitielle et intimale importante qui serait une source de recrutement des cellules inflammatoires [34]. Celles-ci sont attirées vers la plaque d'athérome par des molécules d'adhésion comme des cytokines (*vascular cell adhesion molecule-1*, *monocyte chemoattractant protein-1*) puis activées [35]. D'autres facteurs sont également incriminés dans l'activation des cellules inflammatoires comme les lipides oxydés, l'angiotensine II, le diabète, et probablement certains processus infectieux comme *Chlamydiae* ou le cytomégalo virus [36].

“ À retenir

Caractéristiques histomorphologiques d'une plaque d'athérome vulnérable [35]

- Large noyau lipidique composé de cholestérol libre, cholestérol estérifié et de lipides oxydés imprégnés de facteur tissulaire
- Infiltration de la paroi artérielle par des cellules inflammatoires (macrophages et lymphocytes T activés)
- Chape fibreuse fine et pauvre en collagène et en cellules musculaires lisses
- Augmentation de la néovascularisation pariétale

Rôle de l'inflammation et de l'apoptose dans la vulnérabilité de la plaque

La rupture de la plaque et la thrombose qui en résulte est le principal événement physiopathologique de l'IDM. En effet, dans les séries angiographiques, uniquement 15 % des infarctus surviennent sur des lésions supérieures à 60 %, ce qui explique le rôle mineur de la sévérité de la sténose sous-jacente dans les syndromes coronaires aigus [35]. La chape fibreuse permet d'isoler les composants profonds de la plaque (thrombogènes) du contenu sanguin. Elle est composée de molécules de structure comme le collagène, l'élastine et des protéoglycanes synthétisés par des cellules musculaires lisses. Son épaisseur dépend essentiellement d'un équilibre entre la synthèse de ces protéines et leur dégradation. Ainsi, dans la plaque vulnérable, les macrophages activés synthétisent des enzymes protéolytiques : les métalloprotéases (MMP) qui dégradent la matrice conjonctive de la plaque et la prédisposent à la rupture [37]. Plusieurs MMP ont été étudiées, en particulier les collagénases MMP-1, les gélatinases MMP-2 et MMP-9, et les stromélysines MMP-3 [38]. L'activité des MMP est régulée au niveau de la transcription génétique mais également après leur synthèse en une forme inactive qui nécessite une activation extracellulaire [39]. De même, il existe des inhibiteurs des métalloprotéases (*tissue inhibitors of metalloproteinases* : TIMP) sécrétés par les cellules musculaires lisses qui régulent également l'activité des MMP [40]. Le remodelage de la matrice extracellulaire est également sous la dépendance de cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron γ qui inhibe la production du collagène de types I et III par les cellules musculaires lisses. D'autres cytokines comme l'interleukine 18 (IL18), qui induit la production

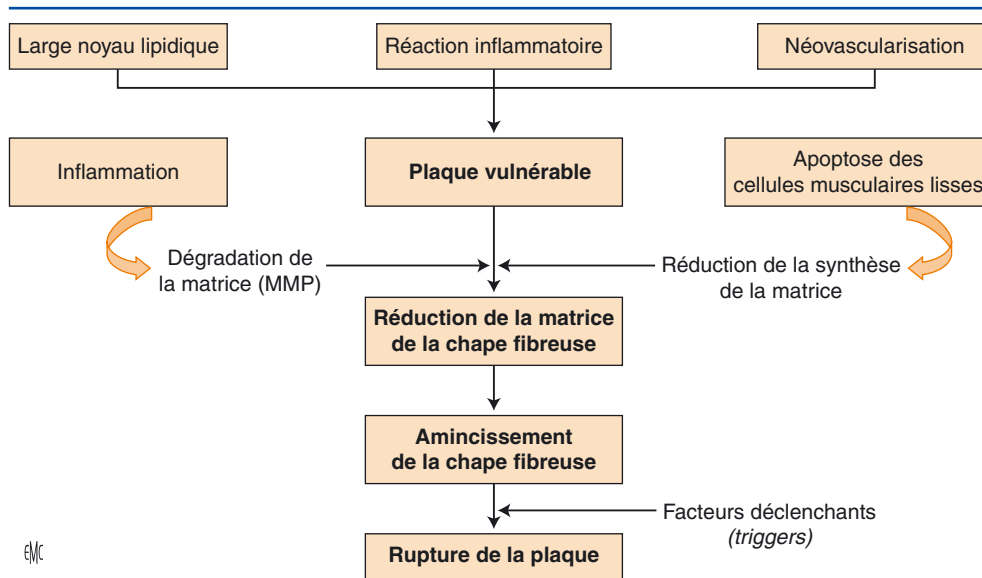


Figure 3. De la plaque vulnérable à la rupture. MMP : métalloprotéases.

Tableau 2.

Comparaison des moyens d'exploration des plaques vulnérables.

Explorations	Résolution	Pénétrance	Chape fibreuse	Corps lipidique	Inflammation	Calcium	Thrombus
IVUS	100 µm	Bonne	+	++	-	+++	+
Angioscopie		Mauvaise	+	++	-	-	+++
Thermographie	0,5 mm	Mauvaise	-	-	+++	-	-

IVUS : intravascular ultrasound.

d'interféron γ , sont en corrélation positive avec l'instabilité des plaques [40]. Cette réponse inflammatoire impliquée dans l'amincissement de la chape fibreuse est contrebalancée par l'effet de cytokines dites « anti-inflammatoires » comme l'IL10, le *transforming growth factor beta* (TGF- β) et l'inhibiteur endogène de l'IL18 (IL18BP) [41].

D'autre part, la réduction de la chape fibreuse peut résulter également d'une diminution de la synthèse de la matrice extracellulaire secondaire à une diminution du nombre des cellules musculaires lisses ou de leur activité de synthèse [41]. À côté du rôle inhibiteur de l'interféron γ , plusieurs travaux ont montré l'existence d'une augmentation de la mort des cellules musculaires lisses par apoptose au niveau des plaques d'athérosclérose [42].

Rôle du facteur déclenchant (« trigger ») dans la rupture de la plaque

Les plaques vulnérables peuvent se rompre sous l'effet de forces biomécaniques ou hémodynamiques. La pression artérielle entraîne une tension circonferentielle de la paroi artérielle avec un effet de stress qui est d'autant plus important que la chape fibreuse est mince [43]. De même, la propagation cyclique de l'onde de pression engendre des modifications de la lumière artérielle avec déformation des plaques, en particulier celles qui sont excentrées, augmentant ainsi le risque de rupture [35]. Le spasme coronaire et la rupture de la plaque sont fréquemment associés mais le facteur spastique serait plutôt une conséquence qu'une cause de la rupture de la plaque.

La Figure 3 résume les différents facteurs incriminés dans la fragilité et la rupture de la plaque.

Moyens de détection des plaques vulnérables

La coronarographie, qui constitue classiquement le *gold standard* dans la détection des sténoses coronaires épicaudiques, n'apporte pas de renseignement sur la structure de la paroi artérielle et donc sur l'aspect des plaques. Plusieurs explorations ont vu le jour ces dernières années pour évaluer les plaques à

risque. L'échographie endocoronaire permet ainsi d'étudier la distribution des plaques, de même que leur morphologie [44]. Récemment, le caractère multifocal de la rupture de la plaque a été rapporté par Rioufol et al. [45]. L'angioscopie coronaire met en évidence l'existence des plaques jaunes, qui sont à haut risque de rupture, chez pratiquement tous les patients ayant présenté un IDM alors que ces plaques sont plus rares chez les patients présentant un angor stable [46]. D'autre part, la découverte récente d'une augmentation de la température des plaques présentant une inflammation superficielle a permis le développement des cathéters de thermographie [47]. Ceux-ci mettent en évidence une variation de la température plus marquée chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu alors que les artères normales ont une température homogène [48] (Tableau 2). L'élastographie par échographie endocoronaire est une technique récente permettant de distinguer les structures molles des structures solides de la plaque et permet ainsi d'approcher les propriétés mécaniques de la paroi vasculaire [44]. À côté de ces explorations invasives, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la plaque d'athérome constitue une technique prometteuse dans la recherche des plaques vulnérables [49]. Hatsukami et al. ont étudié la capacité de l'IRM haute résolution à analyser l'intégrité de la chape fibreuse sur des plaques carotidiennes [50]. Au niveau coronaire, il existe certaines difficultés qui limitent l'imagerie de la paroi artérielle, notamment les artefacts liés aux mouvements cardiaques et respiratoires ainsi que le siège, le trajet tortueux et la taille des vaisseaux [51]. Néanmoins, certains progrès techniques (IRM en sang noir, *fast spin echo* avec navigateur) permettent actuellement une visualisation rapide d'un long segment coronaire et l'analyse des plaques d'athérome [52].

Réponse thrombotique à la rupture de la plaque

La thrombose coronaire est le résultat de l'interaction du contenu de la plaque avec le sang circulant. Trois facteurs

déterminent l'amplitude de la réponse thrombotique à la rupture ou l'érosion de la plaque :

- les caractéristiques du matériel thrombotique de la plaque qui constitue le substrat thrombogénique ;
- la rhéologie locale qui détermine les turbulences au niveau du site de la thrombose ;
- l'équilibre thrombose/fibrinolyse au moment de la rupture de la plaque. L'obstruction initiale est causée par l'agrégation plaquettaire qui est rapidement suivie de la stabilisation du thrombus initial par la fibrine. La plaquette joue également un rôle dans la persistance du thrombus formé.

Facteurs locaux et formation du thrombus

Sévérité de la sténose

Dans l'IDM, l'occlusion coronaire ne survient pas nécessairement sur les lésions athéromateuses les plus serrées. Deux tiers des patients explorés par coronarographie 6 mois avant l'infarctus avaient une sténose non significative, inférieure à 70 %, au site de l'occlusion ultérieure. La valeur moyenne des sténoses était de 48 % [35]. La sévérité des lésions coronaires ne permet donc pas de prédire la survenue d'une thrombose et d'une insuffisance coronaire aiguë. Il faut cependant rappeler que le degré de la sténose n'est pas sans influence sur la survenue d'une thrombose. En effet, les forces de cisaillement qu'on observe en regard d'une lésion coronaire sont d'autant plus importantes que la sténose est plus serrée. Ces forces de cisaillement favorisent les dépôts de fibrinogène et de plaquettes activées et contribuent, avec d'autres facteurs, à la constitution du thrombus.

Degré de rupture de la plaque

L'importance du thrombus semble influencée par la composition lipidique de la plaque et par la profondeur de la rupture. Il convient toutefois d'être prudent avant d'adopter cette conclusion car l'étude anatomopathologique qui la sous-tend ne retrouve qu'une simple érosion très superficielle sans véritable rupture de plaque dans 44 % des cas de décès par thrombose coronaire [53].

Composition de la plaque

L'importance du contenu lipidique est probablement au premier plan. Des travaux ont montré que la chape lipidique de la plaque athéromateuse est six fois plus thrombogène que le collagène.

L'activation des cellules inflammatoires avec une surexpression membranaire du facteur tissulaire est aussi un facteur important dans la thrombogénicité d'une plaque instable.

Irrégularités de la plaque

L'existence d'aspérités sur la surface d'une plaque athéromateuse augmente son potentiel thrombogène. Des données expérimentales obtenues ex vivo sur l'aorte humaine montrent que la présence de *microflaps*, de dissections, de fissures et d'irrégularités au site de la rupture de la plaque athéromateuse influence sa thrombogénicité.

Thrombus résiduel

Il est évident que toutes les plaques qui s'érodent ou se rompent ne donnent pas lieu à un syndrome coronarien aigu. La formation d'un thrombus, son organisation, sa colonisation par des cellules musculaires lisses constituent un mécanisme reconnu de progression de l'athérome. Cela est prouvé dans l'angor instable dont le « refroidissement » clinique peut s'accompagner d'une progression de l'athérome au site de la lésion préalablement responsable du syndrome coronarien aigu. Parfois, la lyse ou l'endothélialisation du thrombus n'est pas complète et le thrombus résiduel est un point d'appel pour une thrombose coronaire extensive : d'une part, il réduit la lumière vasculaire, augmente les turbulences en regard de la plaque et favorise les dépôts de fibrinogène ainsi que l'activation locale

des plaquettes ; d'autre part, du fait de l'existence d'une importante quantité de thrombine, le thrombus lui-même active directement la coagulation.

Vasoconstriction

D'autres phénomènes comme la vasoconstriction et surtout le spasme coronaire peuvent diminuer l'apport d'oxygène au myocarde en réduisant la lumière artérielle et le débit coronaire. La première description d'ischémie myocardique résultant d'une vasoconstriction coronaire documentée par coronarographie est due à Maseri en 1978 [54]. Il s'agissait de patients coronarographiés pour angor instable, en rapport avec un spasme coronaire occlusif. Il est aujourd'hui démontré que l'athérome ou la simple existence de facteurs de risque comme l'hypercholestérolémie et le tabagisme s'accompagnent d'une dysfonction endothéliale coronaire avec perte de la vasodilatation endothélium-dépendante. Ce potentiel spasmogène est d'ailleurs prédominant au niveau des lésions responsables de syndromes coronariens aigus. En effet, la présence de nombreuses plaquettes activées au site de la lésion est à l'origine d'une vasoconstriction plaquettes-dépendante, liée à la libération de substances vasoconstrictrices, comme la sérotonine et le thromboxane A₂, et d'une vasoconstriction thrombine-dépendante.

Facteurs thrombogéniques systémiques

Au-delà des facteurs locaux, hémodynamiques, histologiques et biochimiques qui contribuent à la genèse de la thrombose coronaire en regard d'une plaque athéromateuse rompue, il existe d'autres facteurs systémiques qui créent un véritable état d'hypercoagulabilité et de thrombogénèse.

Facteurs hémostatiques

Fibrinogène. Il est aujourd'hui clairement démontré que le fibrinogène comme le cholestérol sont de puissants prédictors du risque cardiovasculaire. Le fibrinogène augmente la thrombogénicité par différents mécanismes : fixation spécifique aux récepteurs GPIIb-IIIa entraînant l'agrégation plaquettaire, catalyse de la formation de fibrine et augmentation de la viscosité sanguine. De plus, le fibrinogène comme la protéine C réactive (CRP) sont augmentés dans les processus inflammatoires qui jouent un rôle important dans l'athérosclérose et dans les syndromes coronariens aigus. Dans l'étude Prospective Cardiovascular Muenster (PROCAM), les auteurs montrent, sur un suivi de 18 ans, que chaque augmentation d'une déviation standard de fibrinogène s'accompagne d'une majoration du risque coronarien de 30 % chez l'homme et de 40 % chez la femme [55]. Dans l'étude European Concerted Action on Thrombosis (ECAT), une augmentation significative de la concentration plasmatique de fibrinogène est retrouvée chez les patients qui vont développer un événement cardiaque grave (mort et infarctus) dans le suivi [56]. Le fibrinogène semble donc étroitement lié au risque de survenue d'IDM. Par ailleurs, il augmente avec l'âge, l'existence d'un diabète, d'une hypertension artérielle, d'un tabagisme, d'une obésité. Chez la femme, après la ménopause, le fibrinogène augmente de façon significative. En revanche, une consommation modérée d'alcool ou un exercice physique régulier diminuent le taux du fibrinogène plasmatique [57]. Il existe des polymorphismes du gène de la chaîne β du fibrinogène. Un de ces polymorphismes semble moduler l'effet du tabac sur la concentration de fibrinogène plasmatique.

Facteur VII. Le facteur VII est le premier facteur de la voie extrinsèque de la coagulation. Il est activé par le facteur tissulaire, dont la concentration est augmentée au site de la rupture, notamment à la surface des macrophages activés. Le facteur VII est alors activé au niveau de la plaque athéromateuse rompue et entraîne la cascade de la coagulation. Le facteur VII est donc, lui aussi, un marqueur du risque cardiovasculaire. Dans l'étude Northwick Park Heart Study, l'augmentation de l'activité du facteur VII (VII coagulant ou VIIc) permet de prédire la survenue d'un événement cardiaque avec un risque relatif de 1,8 pour le décès et 1,4 pour l'infarctus non fatal [58].

Les dyslipidémies, spécialement les hypertriglycéridémies, augmentent le taux de facteur VII et contribuent, probablement par ce biais, à l'augmentation du risque thrombotique. De plus, le facteur VII est présent à des taux plus élevés en cas d'antécédents cardiovasculaires. Chez la femme, le taux de facteur VII est plus élevé que chez l'homme et augmente de façon significative après la ménopause.

Plaquettes et facteur de von Willebrand. Dans l'insuffisance coronaire aiguë, l'adhésion plaquettaire en regard d'une lésion endothéliale intervient très précocement dans la cascade des événements thrombotiques. L'adhésion plaquettaire est influencée par de nombreux agonistes biologiques, comme la thrombine, le facteur activateur plaquettaire (*platelet activating factor* [PAF]), la vasopressine, les catécholamines, ainsi que la sérotonine et le thromboxane A₂. À côté de la lésion endothéliale, les lipides de la plaque athéromateuse et les cellules inflammatoires favorisent l'adhésion plaquettaire. Dans une étude prospective de Trip et al., les auteurs montrent que l'étude de l'agrégabilité plaquettaire spontanée permet de prédire la survenue d'un infarctus [59]. Dans l'étude d'Elwood, l'agrégabilité plaquettaire à l'adénosine diphosphate (ADP) est plus importante chez les patients qui ont, dans leurs antécédents, un infarctus [60]. Par ailleurs, la réactivité plaquettaire augmente avec l'hyperglycémie et le tabagisme. Le facteur de von Willebrand est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, et permet les interactions des plaquettes entre elles et avec les cellules endothéliales. Il joue un rôle important dans la pathologie athéromateuse et dans la thrombose. De nombreuses études montrent que le taux de facteur de von Willebrand est significativement plus élevé chez les patients qui ont eu ou qui vont avoir un infarctus.

L'augmentation du facteur de von Willebrand augmente donc le risque d'IDM.

Fibrinolyse. Chez des patients victimes d'un IDM avant 45 ans, le dosage plasmatique de PAI-1, inhibiteur de l'activité fibrinolytique physiologique, est étroitement corrélé avec la survenue à 3 ans d'un nouvel infarctus [61]. De même, l'activité du PAI-1 est plus importante en cas de récurrence ischémique [62]. À l'opposé, on a constaté dans l'infarctus une diminution significative de l'activité du *tissue plasminogen activator* (t-PA) [63]. Dans l'angor instable, une réduction de l'activité du t-PA augmente le risque d'infarctus [64]. Une augmentation de la concentration plasmatique de t-PA antigène est aussi retrouvée chez les patients coronariens de l'étude ECAT dont l'évolution va se compliquer d'un événement cardiaque grave, mort ou infarctus [65]. En outre, l'augmentation du taux de t-PA antigène est directement corrélée au taux de PAI-1 et reflète le taux de complexe inactif t-PA-PAI-1, qui est aussi étroitement lié au risque coronarien [65]. Dans le travail de Ridker, réalisé sur une cohorte de sujets sains et publié en 1993, ceux qui vont être victimes d'un IDM pendant la période de suivi (60,2 mois en moyenne) ont un taux de t-PA antigène significativement augmenté par rapport aux autres [66]. Certains facteurs peuvent influencer l'activité fibrinolytique, comme le tabagisme, avec une augmentation de l'activité fibrinolytique en cas d'intoxication aiguë, et une réduction par diminution de l'activité du PAI-1, en cas de tabagisme chronique. L'activité du PAI-1 semble aussi influencée par la concentration de triglycérides et la concentration plasmatique en insuline [67], chez des patients qui ont eu un IDM. Cette réduction de la fibrinolyse, secondaire à l'augmentation de l'activité du PAI-1, explique en partie l'état prothrombotique du diabète [68].

Inflammation [69]

L'inflammation joue un rôle fondamental dans la physiopathologie des syndromes coronariens aigus. Non seulement elle est présente au niveau de la plaque d'athérome et prédomine au site de la rupture, mais l'augmentation de la CRP a une valeur pronostique puisqu'elle peut prédire les futurs événements cardiovasculaires chez des patients apparemment sains ou chez des patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu.

La CRP est un marqueur non spécifique de l'inflammation et de la maladie coronaire. Il a été démontré que la CRP est un facteur prédictif indépendant de la survenue de maladie coronaire chez les sujets sains. Il a aussi été démontré qu'elle avait une valeur pronostique chez les patients coronariens stables et après un IDM. En effet, l'élévation de la CRP s'accompagne d'un taux plus élevé de récurrence d'IDM et de décès jusqu'à 1 an. Dans une grande étude randomisée récente, une stratégie de prescription de statine basée sur le taux de CRP et non pas sur celui du *low density lipoprotein* (LDL)-cholestérol a permis une réduction significative de la morbidité.

D'autres marqueurs de l'inflammation ont aussi été étudiés avec des résultats similaires à ceux obtenus avec la CRP.

Bien que l'association entre la CRP et le pronostic de la maladie coronaire soit clairement établie, le mécanisme et les liens de cause à effet de cette association sont plus difficiles à cerner. Des observations intéressantes ont montré que la CRP était produite non seulement dans le foie sous l'effet de l'IL6 mais aussi dans la paroi vasculaire athéromateuse. Elle aurait donc un rôle actif dans le processus d'athérosclérose et ne serait pas seulement un simple marqueur. La CRP stimule la sécrétion endothéliale de molécules d'adhésion vasculaire et intracellulaire, favorise l'adhésion des leucocytes, augmente l'expression des récepteurs à l'angiotensine 1 (AT1), entraînant une prolifération des fibres musculaires lisses.

D'autres preuves du rôle de l'inflammation ont été apportées par une autre étude qui a montré une augmentation de l'activité de la myéloperoxydase dans les artères coronaires par rapport aux autres artères systémiques. Cette augmentation est retrouvée en cas d'angor instable mais pas chez les coronariens stables et les sujets normaux.

Un autre facteur a largement aussi été étudié. C'est le récepteur CD40 et son ligand soluble qui représenterait le lien entre la rupture de la plaque et la thrombose.

Le récepteur CD40 est ubiquitaire et se trouve sur les cellules endothéliales et les fibres musculaires lisses. Le ligand CD soluble est sécrété par les plaquettes activées. L'interaction entre ces deux facteurs provoque une importante réaction inflammatoire avec sécrétion de molécules d'adhésion, diminution de la production de monoxyde d'azote (NO), adhésion et migrations des leucocytes vers la paroi vasculaire, production accrue d'IL1, IL6, facteur tissulaire, et MMP.

Le dosage du taux sérique du ligand CD40 aurait une valeur pronostique dans les syndromes coronaires aigus.

“ À retenir

Interrelations inflammation/thrombose [70]

- Les cytokines inflammatoires modulent les propriétés hémostatiques de l'endothélium.
- L'effet local des cellules inflammatoires aboutit à l'érosion de la chape fibreuse, à la rupture de la plaque et la formation du thrombus.
- L'inflammation stimule, par l'intermédiaire de l'IL6, la production hépatocytaire des facteurs de la coagulation.
- Les LDL oxydées induisent l'expression du facteur tissulaire par les macrophages et diminuent l'activité antithrombotique de l'endothélium.

Autres facteurs biologiques

Catécholamines. Les catécholamines circulantes augmentent l'activation plaquettaire et la genèse de thrombine. Elles favorisent aussi le spasme coronaire. L'association de ces deux facteurs, activation de la thrombose et spasme coronaire, provoque une insuffisance coronaire aiguë, plus souvent rencontrée dans certaines situations cliniques, comme un stress

émotionnel intense et brutal, un effort physique important chez un patient sédentaire, ou encore en cas de tabagisme important.

En outre, l'augmentation matinale du taux plasmatique des catécholamines pourrait expliquer le pic de fréquence des IDM au petit matin par leur effet « facilitateur » de la thrombose coronaire et leur responsabilité dans la rupture de la plaque athéromateuse. À la faveur d'une poussée tensionnelle, d'une tachycardie et d'un spasme coronaire, on peut concevoir qu'une forte augmentation des forces de cisaillement provoque une rupture de la plaque athéromateuse. Cette hypothèse semble étayée par l'effet préventif des bêtabloquants qui gommant le pic matinal de fréquence de survenue des infarctus.

Lipides. Certaines anomalies du bilan lipidique sont associées à une augmentation du risque d'infarctus : augmentation du cholestérol, en particulier du LDL-cholestérol ou de l'apolipoprotéine B (apo B), de la lipoprotéine A Lp(a) et de l'apo A et diminution du *high density lipoprotein* (HDL)-cholestérol [71]. En outre, il est expérimentalement démontré que, en cas de lésion endothéliale, l'hypercholestérolémie s'accompagne d'une hypercoagulabilité et d'une activation plaquettaire. La Lp(a) est un facteur de risque athérogène important [72]. L'apo A, glycoprotéine présente dans la Lp(a), possède une grande homologie de structure avec le plasminogène. Celle-ci entraîne une inhibition compétitive du plasminogène et une réduction de la fibrinolyse physiologique [73]. Il existe également une élévation du taux de Lp(a) et des marqueurs de la genèse de thrombine chez les patients qui ont des phénomènes de variation du flux coronaire en phase aiguë d'infarctus, avec occlusion, ouverture et réocclusion. Ainsi, une concentration plus importante de Lp(a) pourrait être à l'origine des phénomènes de réocclusion. En cas d'infarctus, on constate une diminution significative du taux de HDL-cholestérol et de l'apo A1.

Cela confirme le caractère stabilisateur de l'HDL-cholestérol vis-à-vis de la plaque athéromateuse, par réduction de l'accumulation des lipides en son sein et notamment au niveau des macrophages.

Diabète. Le diabète est incriminé dans l'initiation de la plaque d'athérome, sa progression et ses complications [74]. Il existe, in vitro, une augmentation de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire chez des rats diabétiques en présence de stimulus comme le collagène ou l'adénosine. Les anomalies plaquettaires sont en rapport avec une augmentation du catabolisme de l'acide arachidonique et une élévation de la production du thromboxane. D'autre part, le diabète est associé à une augmentation du fibrinogène, du facteur de von Willebrand, du facteur VII, du facteur VIII, du facteur 4 plaquettaire et de l'activité du PAI-1 [74]. Récemment, le rôle des leucocytes dans l'activation du facteur tissulaire, et par conséquent dans l'augmentation du risque thrombotique, a été étudié chez les patients diabétiques. Ainsi, chez le patient diabétique, il existe une tendance à la thrombose associée à une diminution de la fibrinolyse prédisposant à la formation et à la persistance du thrombus [75].

Homocystéine. L'hyperhomocystéinémie est un facteur athérogène au niveau coronaire et un facteur de risque indépendant de survenue d'IDM [76]. Une carence vitaminique en vitamine B₁₂ et folates peut être responsable d'une augmentation de l'homocystéine. L'hyperhomocystéinémie est associée à une dysfonction endothéliale, une augmentation de l'épaisseur intima-média, une augmentation de l'adhésion plaquettaire et une activation de la thrombose [77]. Néanmoins, malgré la relation étroite existant entre le taux d'homocystéine et les maladies cardiovasculaires, il n'existe pas de données montrant que l'abaissement du taux d'homocystéine par la vitaminothérapie B diminue la morbidité [78].

Hormones sexuelles. Alors que la testostérone augmente significativement la densité des récepteurs plaquettaires pour le thromboxane A₂ et l'agrégation plaquettaire, elle ne semble pas majorer le risque d'infarctus, quel que soit l'âge. Chez l'homme, un antécédent d'infarctus s'accompagne d'une augmentation significative de la concentration plasmatique en estrogènes. Chez la femme ménopausée, le risque cardiovasculaire croît de

façon importante en raison d'une modification du bilan lipidique parallèle à l'augmentation de la testostérone libre plasmatique [79].

Facteurs génétiques

Des progrès considérables ont été réalisés récemment dans la compréhension des aspects génétiques de la maladie coronaire et de l'IDM. La prise en charge et la prévention de l'IDM pourraient être radicalement transformées par ces informations génétiques. En effet, on pourrait imaginer dans un futur proche une médecine « personnalisée » selon les prédispositions génétiques.

Gènes liés à l'athérosclérose et la maladie coronaire [69]

De nombreux gènes confèrent une susceptibilité à l'athérosclérose et la maladie coronaire. Ces gènes ne sont cependant pas spécifiquement liés à l'IDM. En effet, maladie coronaire et IDM sont phénotypiquement distincts.

L'IDM est un phénotype plus restrictif et beaucoup plus rare que la maladie coronaire. Sur le plan physiopathologique, l'IDM nécessite une érosion ou une rupture de plaque. D'un autre côté, la maladie coronaire est un phénotype plus commun dans la population adulte, surtout si on prend en considération toutes ses formes, telles que la strie lipidique, même si des définitions arbitraires peuvent être utilisées en clinique telles que le degré de sténose ou le résultat des tests d'ischémie.

Apo E. C'est le polymorphisme génétique associé à la maladie coronaire le plus étudié. L'allèle anormal apo E4 entraîne une élévation du taux de LDL-cholestérol sensible aux statines. La présence de cet allèle apo E4 entraîne une majoration de 42 % du risque de développement de maladie coronaire.

Thrombospondine. C'est le premier gène directement lié à l'IDM et la maladie coronaire précoce identifié par les études génétiques. Trois variantes ont été isolées chez 398 familles :

- une variante non-sens de la thrombospondine 4 (A387P) multiplie par deux le taux d'événements coronaires ;
- une variante de la thrombospondine 2 a, en revanche, un effet protecteur ;
- une variante non-sens de la thrombospondine 1 multiplie par 11 le taux d'événements coronaires chez les sujets homozygotes.

Lymphotoxine alpha. Les études génétiques ont retrouvé deux allèles exprimés par les macrophages et les fibres musculaires lisses : l'allèle TT a un rôle protecteur, tandis que l'allèle CC favorise la maladie coronaire avec un odds ratio ajusté de 1,8.

Gènes liés à l'IDM [80]

L'IDM est un phénotype plus restrictif que la maladie coronaire et il est donc plus utile d'établir ses bases génétiques. C'est aussi un phénotype complexe avec de nombreuses interactions gène-gène et gène-environnement. Les avancées dans ce domaine pourraient permettre dans le futur de dépister les sujets génétiquement prédisposés à l'IDM et de leur proposer une stratégie de prévention plus précoce et plus agressive.

De nombreux gènes sont impliqués dans la prédisposition à l'IDM.

« 5-lipo-oxygenase activation peptide » (**FLAP**). Ce gène localisé sur le chromosome 13q joue un rôle important dans la voie des leucotriènes et plus spécifiquement dans la transformation de la lipo-oxygénase en leucotriène B₄, qui provoque l'inflammation vasculaire.

Un variant de ce gène multiplie par deux le risque d'IDM et il est présent dans 10 % des IDM.

Une étude randomisée en phase 2 a évalué l'effet d'un inhibiteur du FLAP sur les marqueurs de l'inflammation chez les patients porteurs de ce variant. Une réduction de 25 % de la CRP et de 26 % de leucotriènes a été observée.

Un essai randomisé en phase 3 a été lancé en 2005 pour évaluer les effets de cette thérapie « personnalisée selon les gènes » sur la morbidité.

Leucotriène A4 hydrolase (LTA4). C'est un gène localisé sur le chromosome 12 qui joue aussi un rôle dans la voie des leucotriènes. Un variant de ce gène est associé à l'IDM avec un odds ratio de 1,45. Il est moins fréquent chez les Afro-Américains avec cependant un odds ratio de 3,47. Les patients porteurs de ce variant, inclus dans l'étude évaluant l'inhibiteur du FLAP, ont présenté les mêmes réductions des marqueurs de l'inflammation. Des essais cliniques avec des critères de morbi-mortalité sont cependant nécessaires pour confirmer le bénéfice de cette thérapie chez ces patients.

« **Myocyte enhancing factor 2A** » (**MEF 2A**). Ce gène situé sur le télomère du chromosome 15 est responsable de la sécrétion d'un facteur indispensable au développement myocardique normal.

De nombreuses études ont évalué l'association entre ce gène et l'IDM avec des résultats discordants. Le rôle de ce facteur n'est donc pas encore démontré de façon univoque.

■ Pathologie

L'IDM est une nécrose du tissu myocardique due à l'ischémie, avec colonisation secondaire de la zone nécrosée par une fibrose cicatricielle. L'une des conséquences immédiates de la nécrose est la perte ou la diminution de la fonction contractile des myocytes de la zone ischémisée. Elle peut avoir pour conséquence une insuffisance cardiaque droite ou gauche, selon la localisation de l'infarctus, et, en cas de nécrose étendue, un choc cardiogénique dont le pronostic est très sombre. Des perturbations cellulaires, membranaires et cytoplasmiques surviennent précocement et peuvent entraîner des complications conductives et rythmiques graves, qui peuvent tuer le patient dès les premières heures de l'infarctus, indépendamment de son étendue et de sa gravité ultérieure. Dans ce chapitre, nous traitons des conséquences cardiaques et extracardiaques de l'infarctus aigu du myocarde.

Ischémie

La chute du débit coronaire entraîne une réduction plus ou moins importante des apports de sang aux myocytes situés dans la zone à risque. L'ischémie est la conséquence du déséquilibre entre l'apport d'oxygène aux myocytes et leur consommation. Les myocytes sont très sensibles à la carence en oxygène et l'ischémie cellulaire peut très rapidement évoluer vers la nécrose.

Il existe deux principaux mécanismes physiopathologiques de l'ischémie qui correspondent schématiquement à deux situations cliniques bien distinctes. L'ischémie myocardique peut être en rapport avec une augmentation de la consommation myocardique d'oxygène mal compensée par une augmentation insuffisante du débit coronaire ; c'est le cas de l'insuffisance coronaire chronique où l'angor survient à l'effort et correspond à des lésions coronaires serrées et fixes, mais sans retentissement sur le flux coronaire au repos. Ailleurs, l'ischémie myocardique est la conséquence d'une chute primaire du débit coronaire qui devient insuffisant pour faire face à la consommation myocardique d'oxygène au repos : c'est le cas des syndromes coronariens aigus, angor instable et infarctus, qui correspondent à des lésions coronaires instables associant, à des degrés divers, une rupture de plaque, une thrombose et un spasme. Le plus souvent, l'ischémie myocardique résulte d'une combinaison de ces deux phénomènes. Profonde et durable, elle va conduire à la nécrose des myocytes qui caractérise l'infarctus. La première description expérimentale de l'ischémie et de ses conséquences myocardiques en fonction du temps d'ischémie est due à Reimer et Jennings en 1979. Ces auteurs montrent, sur un modèle expérimental d'occlusion transitoire chez l'animal, les conséquences de la privation en oxygène du myocarde et l'impact qu'a le temps d'occlusion coronaire sur l'apparition et la progression de la nécrose myocardique. L'analyse de ces résultats permet de montrer qu'une occlusion coronaire complète et brève engendre une nécrose myocardique sous-endocardique. En allongeant la durée de l'ischémie, la nécrose

myocardique progresse du sous-endocarde vers l'épicarde et du centre vers la périphérie de la zone myocardique. La zone à risque est totalement nécrosée au bout de quelques heures, 4 heures environ dans ce modèle. La vitesse de progression du front de la nécrose myocardique dépend de l'espèce et de la localisation de la nécrose. Ces données seront par la suite confirmées chez l'homme grâce aux études de reperfusion myocardique en phase aiguë d'infarctus.

Reperfusion

Chez l'homme, la nécrose myocardique sous-endocardique commence au bout de 30 à 40 minutes après le début de l'occlusion coronaire. Elle est complète au bout de 4 heures. Ce délai nécessaire à la constitution de la nécrose complète est influencé par de nombreux paramètres : existence de collatérales ^[81], préconditionnement caractérisé par la répétition préalable de l'ischémie, degré d'activité physique et de stress au moment de l'infarctus et, bien entendu, nature du traitement préexistant ou mis en œuvre dès les premières minutes de l'infarctus. Ainsi, la restauration du flux coronaire après quelques dizaines de minutes d'ischémie entraîne une réduction de la taille de la nécrose par rapport à la zone initialement à risque. Cependant, surtout si elle est tardive, la restauration du flux coronaire s'accompagne de lésions dites « de reperfusion » qui peuvent aggraver la dysfonction myocardique régionale, éventuellement de façon définitive. Les mécanismes de ces lésions de reperfusion sont très discutés. Pour certains, ils sont dominés par la production de radicaux libres qui, au moment de la reperfusion, sont largués dans la circulation par les cellules ischémiques mais non nécrosées ^[82]. Pourtant, différentes substances réputées pour retenir ou neutraliser les radicaux libres au moment de la reperfusion restent sans influence sur l'étendue de la nécrose. À ce jour, l'existence même de ces lésions de reperfusion et leurs mécanismes physiopathologiques restent hypothétiques malgré des recherches approfondies.

Nécrose

La nécrose myocardique peut être transmurale, responsable d'un infarctus avec onde Q, ou beaucoup plus rarement sous-endocardique, responsable d'un infarctus sans onde Q. Les deux types de nécrose relèvent de mécanismes physiopathologiques différents : dans l'infarctus avec onde Q, il s'agit le plus souvent d'une occlusion coronaire aiguë, alors que dans l'infarctus sans onde Q, on invoque une chute du débit coronaire par baisse de la pression artérielle sur des lésions coronaires le plus souvent tritronculaires. Macroscopiquement, ces deux types de nécrose sont encore distincts : les nécroses transmursales touchent plus de 50 % de l'épaisseur du myocarde, les nécroses sous-endocardiques moins de 50 %. Par ailleurs, les berges de la nécrose sont en général plus nettes en cas de nécrose transmurale.

Phénomène de « no-reflow » ^[83]

La reperfusion permet de réduire la taille de l'IDM mais peut aussi entraîner des lésions de reperfusion. En général, si la reperfusion est précoce (moins de 3 h), le bénéfice de la reperfusion est largement supérieur aux dégâts occasionnés par les radicaux libres et la surcharge calcique.

Le terme « lésions de reperfusion » désigne l'aggravation des lésions d'ischémie après la reperfusion. Cette aggravation concerne la fonction contractile, le seuil d'excitabilité et la dysfonction microvasculaire. Des études récentes ont montré que le phénomène de *no-reflow* angiographique est un prédicteur puissant de morbidité (insuffisance cardiaque, troubles du rythme) et de mortalité après IDM.

Les principaux médiateurs des lésions de reperfusion sont les radicaux libres, la surcharge calcique et les neutrophiles.

Hibernation myocardique [83]

C'est une dysfonction myocardique réversible après levée de l'ischémie. Une étude a montré que 5 à 7 minutes d'occlusion coronaire provoquée par l'inflation du ballon au cours de l'angioplastie provoquaient des troubles de la cinétique segmentaires réversibles seulement après 36 heures. D'autres études ont montré une amélioration retardée jusqu'à 6 mois de la cinétique segmentaire après IDM. Cette amélioration ne concernait que les patients reperfusés.

En pratique clinique, de nombreuses techniques permettent de détecter l'hibernation myocardique. L'échocardiographie de stress et l'IRM sont plus spécifiques mais moins sensibles que la scintigraphie qui évalue à la fois la perfusion et le métabolisme.

Des épisodes répétés d'ischémie-reperfusion peuvent entraîner une hibernation myocardique chronique avec réduction des besoins en oxygène.

Le myocarde hibernant présente une altération de la réponse au contrôle adrénergique et au calcium.

Les myocytes hibernants sont caractérisés par une perte de matériel contractile, en particulier dans la région périnucléaire et parfois dans le cytoplasme. L'espace laissé par la dissolution des myofibrilles est occupé par le glycogène mis en évidence par la forte positivité au *periodic acid-Schiff* (PAS). L'interstitium est riche en tissu conjonctif. La composition et la distribution des protéines de la membrane, du sarcomère et du cytosquelette sont très altérées avec une augmentation de la desmine, tubuline, vinculine et une diminution des protéines contractiles telles que la myosine, titine, alpha-actinine. Récemment, une baisse de la connexine 43, une protéine de transport membranaire, a été associée à une réduction de la taille des *gap-junctions* et une propension aux troubles du rythme.

Évolution de l'infarctus

Phases d'ischémie

Aspects hémodynamique et histologique

La première phase est l'ischémie myocardique qui débute avec l'occlusion coronaire et dure au maximum 4 heures. Quelques minutes après une occlusion complète du flux coronaire, la zone à risque se contracte moins bien, cette hypokinésie précédant les anomalies ECG qui ne concernent encore que la repolarisation. En revanche, les premières lésions cellulaires irréversibles indiquant le début de la nécrose, notamment les anomalies sarcoplasmiques, ne surviennent qu'au bout de 40 minutes au niveau du myocarde sous-endocardique. Si la reperfusion survient avant ce délai, il n'y a pas de nécrose myocardique, pas d'onde Q sur l'ECG de surface et pas de perte définitive de la fonction contractile qui peut mettre plusieurs heures ou jours pour récupérer : on parle alors de myocarde « sidéré » [84]. Ces anomalies de la contractilité seraient liées à des altérations des structures extracellulaires de connexion, qui apparaissent très précocement en cas d'ischémie sévère. Au bout des 4 premières heures ou plus en cas d'occlusion intermittente, de collatéralité, de préconditionnement ou de protection médicamenteuse du myocarde, la nécrose de la zone à risque est pratiquement complète. À ce stade, la reperfusion permet encore de réduire l'étendue de la nécrose, mais de façon marginale, au niveau des zones bordantes et au prix d'une perte de l'intégrité de la microvascularisation, d'une diapédèse des globules rouges et d'une transformation secondaire de la nécrose en infarctus hémorragique.

Angiographiquement, une reperfusion à ce stade tardif peut se traduire par un phénomène de *no-flow* [85], caractérisé par une artère ouverte sans flux coronaire satisfaisant et documenté par échocardiographie de contraste.

Perturbations cellulaires

En aérobie, le myocyte consomme essentiellement des acides gras, ce qui permet une synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) importante et avec un bon rendement. Les glucides ne

sont utilisés qu'accessoirement. En anaérobie, le myocyte n'utilise pratiquement plus d'acides gras dont l'accumulation génère des prostaglandines, des leucotriènes et des hydroperoxydes cytotoxiques. De plus, l'accumulation d'acétylcoenzyme A entraîne une inhibition de l'activité ATPasique. En parallèle, la consommation de glucides a pour conséquence une accumulation d'ions H⁺ et de lactates qui sont, eux aussi, cytotoxiques. En résumé, la synthèse d'ATP en anaérobie est de rendement faible et s'accompagne d'une accumulation de substances toxiques pour les myocytes. Le déficit enzymatique entraîne un ralentissement puis un arrêt des pompes à sodium et calcium, ainsi qu'une fuite de potassium et de magnésium vers le milieu extracellulaire, avec des conséquences électrophysiologiques importantes pour la cellule myocardique.

L'accumulation de sodium intracellulaire a pour conséquence un œdème cellulaire, alors que celle de calcium active la consommation d'énergie, la déplétion en ATP et les systèmes protéolytiques lysosomiaux. La cellule est alors dans un état de contracture permanente. La perméabilisation de la membrane cellulaire par l'effet nocif des radicaux libres entraîne une fuite des macromolécules et des enzymes cardiaques qui sont drainées par le système lymphatique, à une vitesse d'autant plus lente que le poids moléculaire de ces enzymes est élevé.

Nécrose coagulante

La seconde phase de l'IDM est caractérisée par la survenue d'une nécrose coagulante et l'apparition de la réaction inflammatoire. L'une et l'autre surviennent dans les 4 à 48 heures qui suivent l'occlusion coronaire. Contrairement à l'ischémie, cette phase n'est pas réversible. Pendant cette période, le myocarde est colonisé par des polynucléaires éosinophiles et des monocytes qui sécrètent des enzymes protéolytiques, participant à la destruction des myocytes nécrosés [86].

Convalescence

La troisième phase correspond à la phase de cicatrisation qui débute à partir de la 72^e heure. Elle est caractérisée histologiquement par l'infiltration du tissu nécrosé par des polynucléaires, des macrophages et des lymphocytes T ainsi que par la disparition de la myoglobine dans les myocytes nécrosés. C'est pendant la première partie de cette phase de cicatrisation (48-96 h) que surviennent le plus fréquemment les complications mécaniques comme la rupture cardiaque, la fuite mitrale par rupture de pilier, ou la rupture du septum interventriculaire [87]. Le processus d'amincissement de la paroi et d'expansion de la zone nécrosée, qui commence dès les premières heures de la nécrose, se poursuit pendant cette phase.

Cicatrisation

Cette phase débute 1 semaine environ après le début de l'ischémie. L'importante infiltration de cellules inflammatoires va laisser la place à du collagène sécrété par les fibroblastes. La zone de myocytes nécrosés va laisser la place à une cicatrice fibreuse qui est le plus souvent rigide et sans rupture du contour diastolique de la cavité ventriculaire, mais qui peut se laisser souffler et conduire à la formation d'un anévrisme. Secondairement, plusieurs mois à plusieurs années plus tard, cette cicatrice fibreuse peut être suppléée par une hypertrophie compensatrice, ou être en partie colonisée par du tissu graisseux.

Complications et évolution

Thrombus intraventriculaire

Les dommages tissulaires au niveau de l'endocarde infarci entraînent une exposition du collagène endocardique qui provoque l'agrégation plaquettaire, initiant la formation d'un thrombus. Le thrombus ainsi formé va se remodeler progressivement pour disparaître spontanément, sous l'effet de la

fibrinolyse physiologique, dans 14 % à 50 % des cas [88]. Dans certains cas, ce thrombus se complique d'embolie systémique, le plus souvent cérébrale.

Rupture cardiaque

La rupture cardiaque correspond à une déchirure hémorragique du myocarde infarcté. Elle complique surtout les nécroses transmuraux et est plus fréquente en cas de nécrose étendue. Elle se localise à la jonction entre le myocarde infarcté et le myocarde sain, zone de fragilité soumise à des forces de cisaillement souvent importantes.

Cette complication grave survient le plus souvent dans les premières heures de l'infarctus. Elle peut s'accompagner d'une simple réaction péricardique sérohématique dans les ruptures en péricarde cloisonné ou d'un hémopéricarde de survenue très brutale, rapidement fatal.

Remodelage ventriculaire

Les modifications de la géométrie et des capacités fonctionnelles du ventricule gauche survenant dans les suites d'un infarctus constituent les éléments du remodelage ventriculaire postinfarctus [89]. Ces modifications surviennent dès les premiers jours et peuvent se prolonger pendant des mois. Elles ont pour conséquence de maintenir normaux le volume d'éjection et les contraintes pariétales.

Géométrie ventriculaire

Dans les suites d'un infarctus transmural étendu, diverses modifications géométriques du ventricule gauche vont apparaître et se développer à des degrés variables : augmentation du volume ventriculaire, perte de la forme originale ellipsoïde pour devenir sphérique, amincissement de la paroi nécrosée pouvant aller jusqu'à la rupture ou l'anévrisme, augmentation de l'épaisseur des parois non nécrosées [90].

Histologie

Deux processus histologiques sont importants dans le remodelage postinfarctus : d'une part, l'expansion de la zone nécrosée qui correspond à un amincissement lié à une raréfaction en myocytes et à une altération de la matrice collagène [91] ; d'autre part, l'hypertrophie-dilatation des zones non nécrosées qui correspond essentiellement à un allongement des myocytes.

Aspect fonctionnel

Avant l'apparition de la fibrose, la zone nécrosée se distend plus ou moins, entraînant une surcharge volémique et une altération de la contractilité par étirement des myocytes de la zone non nécrosée. Ce processus d'hypertrophie-dilatation du ventricule gauche tend à normaliser les contraintes systoliques et diastoliques, à baisser les pressions de remplissage et à maintenir le volume d'éjection systolique. À court terme, ces mécanismes d'adaptation mettent en jeu le phénomène de Frank Starling, augmentent la contractilité sans compromettre l'équilibre énergétique et sont bénéfiques. Mais, secondairement, la dilatation ventriculaire tend à augmenter la contrainte pariétale et la consommation myocardique d'oxygène, tandis que la modification sphérique de la géométrie du ventricule gauche et les modifications structurelles qu'elle génère dans l'architecture tissulaire entraînent une diminution des performances ventriculaires systoliques [92].

Évolution

Le remodelage ventriculaire gauche est un phénomène de survenue précoce, démarrant dès les premiers jours de l'infarctus ; il est évolutif et sensible à diverses conditions physiopathologiques ou interventions thérapeutiques. L'expansion se produit entre le début de l'infarctus et la phase de cicatrisation, soit pendant les 3 premières semaines et surtout pendant les 48 premières heures.

L'évolution ultérieure est variable : le processus peut se stabiliser dans les infarctus peu étendus ; il peut évoluer pour son propre compte, entraînant une augmentation du volume ventriculaire avec une altération de la fonction systolique et acquérant une signification pronostique péjorative.

Cet article a fait l'objet d'une prépublication en ligne : l'année du copyright peut donc être antérieure à celle de la mise à jour à laquelle il est intégré.



Références

- [1] Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;**28**:2525-38.
- [2] Letouzet JP, Genet A, Amoretti R. Livre blanc sur la prise en charge des maladies cardiovasculaires en France. *Cardiologie* 1996;**2000**:13-24.
- [3] Fulton M, Julian DG, Oliver MF. Sudden death and myocardial infarction. *Circulation* 1969;**40**(sup IIV):182-93.
- [4] Naylor C, Chen E. Population-wide mortality trends among patients hospitalized for acute myocardial infarction: the Ontario experience, 1981 to 1991. *J Am Coll Cardiol* 1994;**24**:1431-8.
- [5] Johansson S, Bergstrand R, Ulvenstam G, Vedin A, Wilhelmsson C, Wedel H, et al. Sex differences in preinfarction characteristics and long-term survival among patients with myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1984;**119**:610-23.
- [6] Golberg R, Gore J, Gurwitz J, Alpert JS, Brady P, Strohsnitter W, et al. The impact of age on the incidence and prognosis of initial acute myocardial infarction: the Worcester Heart Attack Study. *Am Heart J* 1989;**117**:543-9.
- [7] Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;**313**:1315-22.
- [8] Cannon CP, McGabe CH, Stone PH, Schachtman M, Thompson B, Theroux P, et al. Circadian variation in the onset of unstable angina and non Q-wave acute myocardial infarction the TIMI III registry and TIMI IIb. *Am J Cardiol* 1997;**79**:253-8.
- [9] Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, Leizorovicz A, Alamertery I, Schroder R. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM study: absence with prior beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1989;**80**:853-8.
- [10] Cohen MC, Rohla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997;**79**:1512-6.
- [11] Goldberg RJ, Brady P, Muller JE, Chen ZY, de Groot M, Zonneveld P, et al. Time of onset of symptoms of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;**66**:140-4.
- [12] Jimenez A, Tofler G, Chen X, Stubbs M, Solomon H, Muller J. Effects of nadolol on hemodynamic and hemostatic responses to potential mental and physical triggers of myocardial infarction in subjects with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993;**72**:47-52.
- [13] Willich SN, Lowel H, Lewis M, Hormann A, Arntz H, Keil U. Weekly variation of acute myocardial infarction. Increased Monday risk in the working population. *Circulation* 1994;**90**:87-93.
- [14] Spielberg C, Falkenhahn D, Willich SN, Wegscheider K, Voller H. Circadian, day-of-week, and seasonal variability in myocardial infarction: comparison between working and retired patients. *Am Heart J* 1996;**132**:579-85.
- [15] Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second national registry of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:1226-33.
- [16] Müller-Nordhorn J, Willich SN. Triggering of acute coronary syndromes. *J Clin Basic Cardiol* 2000;**3**:73-9.
- [17] Tofler G, Stone PH, Maclure M, Edelman E, Davis VG, Robertson T, et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction the MILIS study. *Am J Cardiol* 1990;**66**:22-7.
- [18] Mittleman M, Maclure M, Tofler G, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy exertion: protection against triggering by regular exertion. *N Engl J Med* 1993;**329**:1677-83.
- [19] Willich SN, Lewis M, Lowel H, Arntz HR, Schubert F, Schroder R. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;**329**:1684-90.

- [20] Giri S, Thompson PD, Kiernan FJ, Clive J, Fram DB, Mitchel JF, et al. Clinical and angiographic characteristics of exertion-related acute myocardial infarction. *JAMA* 1999;**282**:1731-6.
- [21] Bernard F, Weber S. L'infarctus du myocarde d'effort. *Ann Med Interne (Paris)* 1997;**148**:19-24.
- [22] Kvermmo HD, Osterud B. The effect of physical conditioning suggests adaptation in procoagulant and fibrinolytic potential. *Thromb Res* 1997;**87**:559-69.
- [23] Kestin AS, Ellis PA, Barnard MR, Errichetti A, Rosner BA, Michelson AD. Effect of strenuous exercise on platelet activation state and reactivity. *Circulation* 1993;**88**:1502-11.
- [24] Möller J, Ahlbom A, Hulting J, Diderichsen F, de Faire U, Reuterwall C, et al. Sexual activity as a trigger of myocardial infarction. A case crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Programme SHEEP. *Heart* 2001;**86**:387-90.
- [25] Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Mulry RP, Tofler GH, Jacobs SC, et al. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. *Circulation* 1995;**92**:1720-5.
- [26] Behar S, Halabi M, Reicher-Reiss H, Zion M, Kaplinsky E, Mandelzweig L, et al. Circadian variation and possible external triggers of onset of myocardial infarction. *Am J Med* 1993;**94**:395-400.
- [27] Betriu A, Pare J, Sanz G. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a prospective clinical-angiographic study. *Am J Cardiol* 1981;**48**:28-32.
- [28] Zainea M, Duvernoy WF, Chauhan A, David S, Soto E, Small D. Acute myocardial infarction in angiographically normal coronary arteries following induction of general anesthesia. *Arch Intern Med* 1994;**154**:2495-8.
- [29] Erbel R. Spontaneous and interventional coronary microembolisation. *Heart* 2003;**89**:986-9.
- [30] Fuster V, Lewis A, Lecture CM. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;**90**:2126-46.
- [31] Davies MJ, Richardson PD, Woolf N. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;**69**:377-81.
- [32] Casscells W, Hathorn B, David M, Krabach T, Vaughn WK, McAllister HA, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996;**347**:1447-9.
- [33] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP. Lessons from sudden cardiac death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;**20**:1262-75.
- [34] Kwon HM, Sangiorgi G, Ritman EL. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1998;**101**:1551-6.
- [35] Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:15S-22S.
- [36] Shah PK. Plaque disruption and thrombosis: potential role of inflammation and infection. *Cardiol Rev* 2000;**8**:31-9.
- [37] Matrisian LM. The matrix degrading metalloproteinases. *Bioessays* 1992;**14**:455-63.
- [38] Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad and the ugly. *Circ Res* 2002;**90**:251-62.
- [39] Shah PK. Role of inflammation and metalloproteinases in plaque disruption and thrombosis. *Vasc Med* 1998;**3**:199-206.
- [40] Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Besnard S, Leseche G, Chvatchko Y, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 2001;**104**:1598-603.
- [41] Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res* 2001;**88**:877-87.
- [42] Mallat Z, Tedgui A. Apoptosis in the vasculature: mechanisms and functional importance. *Br J Pharmacol* 2000;**130**:947-62.
- [43] Pasterkamp G, Falk E. Atherosclerotic plaque rupture: an overview. *J Clin Basic Cardiol* 2000;**3**:81-6.
- [44] Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel physiopathological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;**103**:604-16.
- [45] Rioufol G, Finet G, Ginon I. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;**106**:804-8.
- [46] Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O. Extensive development of vulnerable plaque as a pan-coronary process in patients with acute myocardial infarction: an angioscopic study. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:1284-8.
- [47] Madjid M, Naghavi M, Malik BA. Thermal detection of vulnerable plaque. *Am J Cardiol* 2002;**90**:36L-39L.
- [48] Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque. A multifocal disease. *Circulation* 2003;**107**:2072-5.
- [49] Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Dernellis J, Toutouzas K, et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo. A new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 1999;**99**:1965-71.
- [50] Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;**102**:959-64.
- [51] Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K, Becker C. Computed tomography and magnetic resonance imaging for non-invasive coronary angiography and plaque imaging. Current and potential future concepts. *Circulation* 2002;**106**:2026-34.
- [52] Botnar RM, Kim WY, Bornert P, Stuber M, Spuentrup E, Manning WJ. 3D coronary vessel wall imaging utilizing a local inversion technique with spiral image acquisition. *Magn Reson Med* 2001;**46**:848-54.
- [53] Farb A, Burke A, Tang A, Liang TY, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;**93**:1354-63.
- [54] Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra AM, et al. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. A conclusion derived from the study of "preinfarction" angina. *N Engl J Med* 1978;**299**:1271-7.
- [55] Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;**19**:1368-77.
- [56] Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995;**332**:635-41.
- [57] Hackman DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. A critical review of the evidence. *JAMA* 2003;**290**:932-40.
- [58] Hoffman C, Miller R, Lawson W, Hultin MB. Elevation of factor VII activity and mass in young adults at risk of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1989;**14**:941-6.
- [59] Trip MD, Cats VM, Van Capelle FJ, Vreken J. Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;**322**:1549-54.
- [60] Elwood P, Beswick A, Sharp DE. Whole blood impedance platelet aggregometry and ischemic heart disease. The Caerphilly Collaborative Heart Disease Study. *Arterioscler Thromb* 1990;**10**:1032-6.
- [61] Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;**313**:1557-63.
- [62] Cortellaro M, Cofrancesco E, Boschetti C, Mussoni L, Donati MB, Cardillo M, et al. Increased fibrin turnover and high PAI-1 activity as predictors of ischemic events in atherosclerotic patients: a case-control study. *Arterioscler Thromb* 1993;**13**:1412-7.
- [63] Gram J, Jespersen J. A selective depression of tissue plasminogen activator t-PA in euglobin characterizes a risk group among survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1987;**57**:137-9.
- [64] Munkvad S, Gram J, Jespersen J. A depression of active tissue plasminogen activator in plasma characterizes patients with unstable angina pectoris who develop myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;**11**:525-8.
- [65] Jansson J, Nilsson T, Olofsson B. Tissue plasminogen activator and other risk factors of cardiovascular events in patients with severe angina pectoris. *Eur Heart J* 1991;**12**:157-61.
- [66] Ridker PM, Vaughan D, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993;**341**:1165-8.
- [67] Gray R, Mohamed-Ali V, Patterson D, Yudkin J. Determinant of plasminogen activator inhibitor-1 activity in survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1995;**73**:261-7.

- [68] Gray R, Panahloo A, Mohamed-Ali V, Patterson D, Yudkin J. Proinsulin like molecules and plasminogen activator inhibitor type 1 PAI-1 activity in diabetic and non-diabetic subjects with and without myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1997;**130**:171-6.
- [69] Brener SJ. Insights into the pathophysiology of ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;**151**(suppl6):S4-S10.
- [70] Conti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:7S-14S.
- [71] Selwyn A, Kinlay S, Libby P, Ganz P. Atherogenic lipids, vascular dysfunction, and clinical signs of ischemic heart disease. *Circulation* 1997;**95**:5-7.
- [72] Fortmann SP, Marcovina SM. Lipoprotein (a), a clinically elusive lipoprotein particle. *Circulation* 1997;**95**:295-6.
- [73] Dangas G, Mehran R, Harpel PC, Sharma SK, Marcovina SM, Dube G, et al. Lipoprotein (a) and inflammation in coronary atheroma: association with the severity of clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:2035-42.
- [74] Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation and diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1071-7.
- [75] Rauch U, Crandall J, Osende JJ, Fallon JT, Chesebro JH, Fuster V, et al. Increased thrombus formation relates to ambient blood glucose and leukocyte count in diabetes mellitus type 2. *Am J Cardiol* 2000;**86**:246-9.
- [76] Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002;**287**:2570-81.
- [77] Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upton B, Ullman D, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;**268**:877-81.
- [78] Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002;**112**:556-65.
- [79] Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. Relationship between serum sex hormones and coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;**17**:695-701.
- [80] Topol EJ. The genetics of heart attack. *Heart* 2006;**92**:855-61.
- [81] Koerselman J, Van der Graaf Y, de Jaeger PP, Grobbee DE. Coronary collaterals. An important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation* 2003;**107**:2507-11.
- [82] Galiuto L, DeMaria AN, Iliceto S. Microvascular damage during myocardial ischemia-reperfusion: pathophysiology, clinical implications and potential therapeutic approach evaluated by myocardial contrast echocardiography. *Ital Heart J* 2000;**12**:108-16.
- [83] Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of acute myocardial infarction. *Med Clin North Am* 2007;**91**:553-72.
- [84] Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev* 1999;**79**:609-34.
- [85] Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002;**105**:656-62.
- [86] Miura T, Shizukuda Y, Ogawa S, Ishimoto R, Limura O. Effects of early and later reperfusion on healing speed of experimental myocardial infarct. *Can J Cardiol* 1991;**3**:146-54.
- [87] Birnbaum Y, Fishbein MC, Blanche C, Siegel RJ. Ventricular septal defect after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;**347**:1426-32.
- [88] Mollet NR, Dymarkowski S, Volders W, Wathion J, Herbots L, Rademakers EE, et al. Visualization of ventricular thrombi with contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 2002;**106**:2873-6.
- [89] St. John Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodelling after myocardial infarction. Pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000;**101**:2981-8.
- [90] Bolognese L, Cerisano G. Early predictors of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;**138**:S79-S83.
- [91] Anversa P, Olivetti G, Capasso JM. Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;**68**:7-16.
- [92] Jilalawi H, Greaves S, Rouleau JL, Pfeffer MA, Solomon SD. Left ventricular hypertrophy and the risk of subsequent left ventricular remodeling following myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;**91**:723-6.

H. Benamer, Ancien chef de clinique des hôpitaux de Paris (hbenamer@club-internet.fr).

S. Boudjelal.

K. Chachoua.

Service de cardiologie, Hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

Service de cardiologie, Hôpital européen de la Roseraie, 120, avenue de la République, 93300 Aubervilliers, France.

H. Akoudad.

CHU, Fès, Maroc.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Benamer H., Boudjelal S., Chachoua K., Akoudad H. Physiopathologie et étiopathogénie de l'infarctus du myocarde. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-030-P-05, 2011.

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)